

5/27/97

BB

An das
Deutsche Patentamt
80337 München



DEUTSCHES PATENTAMT

① Bedingungen des Deutschen Patentamts sind zu richten an:

In der
Anschrift
Straße,
Haus-Nr.
und ggf.
Postfach
angeben

Herrn Patentanwalt
Dr. Hans D. Boeters
Bereiteranger 16
81541 München

Antrag
auf Erteilung eines Patents

196 39 456.2

② Zeichen des Anmelders/Verwalters (max. 20 Stellen)
8299-GBF

③ Zeichen des Anmelders/Verwalters
089788 00 88

④ Datum
28. Sept. 1996

⑤ Der Empfänger in Feld ① ist der
☐ Anmelder ☐ Zustellungsbevollmächtigte ☒ Vertreter

⑥ Anmelder
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH (GBF)
Mascheroder Weg 1
38124 Braunschweig

⑦ Vertreter
Dr. Hans D. Boeters
Dipl.-Ing. Robert Bauer
Dr. Enno Meyer
Bereiteranger 16
81541 München

⑧ Anmeldercode-Nr.
Verretercode-Nr.
Zustellcode-Nr.

⑨ Bezeichnung der Erfindung (bei Überträge auf gesondertem Blatt - Zisch)
Epothilon-Derivate, Herstellung und Mittel

⑩ Sonstige Anträge
Die Anmeldung ist Zusatz zur Patentanmeldung (zum Patent) →
Prüfungsantrag - Prüfung der Anmeldung (§ 44 Patentgesetz)
Recherchenantrag - Ermittlung der öffentlichen Druckschriften ohne Prüfung (§ 43 Patentgesetz)
Uebersetzung von Abhängungen der anstehenden Druckschriften in ☐ Prüfungsverfahren ☐ Recherchenverfahren
Aussetzung des Eröffnungsbeschlusses auf ☐ Monate
(§ 49 Abs. 2 Patentgesetz) (Max. 15 Mon. ab Anmelde- oder Prioritätszeit)

⑪ Erklärungen
Teilung/Ausscheidung aus der Patentanmeldung →
an Lizenzvergabe interessiert (unverbindlich)
mit vorzeitiger Offenlegung und damit freier Aldenansicht einverstanden (§ 31 Abs. 2 Nr. 1 Patentgesetz)

⑫ Irdische Priorität (Datum, Aldenzeichen der Voranmeldung)
Ausländische Priorität (Datum, Land, Alden, der Voranmeldung)

⑬ Gebührzahlung in Höhe von 100,00 DM
Gebührzahlung ist beigefügt
Abbildung von Zeichnungen auf
Bilderbogen (z. B. 10 Blatt) →
Nicht

⑭ Anlagen
1. 1 Vertretermacht
2. 1 Erfindungsbeschreibung
3. 1 Zusammenfassung (ggf. mit Zeichnung)
4. 20 Seite(n) Beschreibung
5. 1 ggf. Bezugszeichentafel
6. 6 Seite(n) Patentansprüche
7. 11 Anzahl Patentansprüche
8. 1 Blatt Zeichnungen
9. 1 Abschrift(en) d. Voranmeld.

⑮ Unterschrift(en)
28. Sept. 1996
(Dr. Boeters)

P 2087
0.09

PAK 02

Bestell-Nr. 02476 Nachdruck verboten
Carl Heymanns Verlag AG, Lüneburger Straße 49, 50838 Köln

02.19. 96. d3S 52
00000 00 004

BUE 12K3 4

29659 60 64 12.91 96.52.35
SEP. 25.96 16:21 49 09 653962

BOETERS & BAUER

PATENTANWÄLTE
EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

BEREITERANGER 15
D-81541 MÜNCHEN

PA. BOETERS & BAUER
BEREITERANGER 15, D-81541 MÜNCHEN

DIPL.-CHEM. DR. HANS O. BOETERS
DIPL.-ING. ROBERT BAUER
PHYS. DR. ENNO MEYER

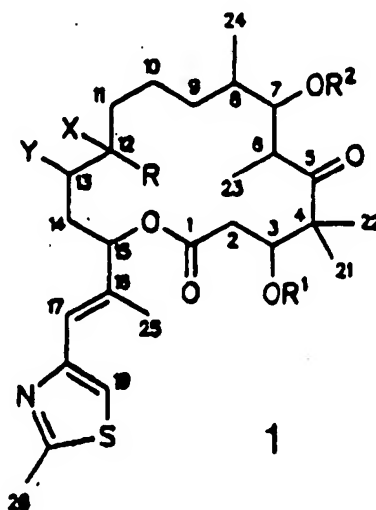
TELEFON: (089) 86 00 88
TELEFAX: (089) 86 39 82
TELEGRAMME: PROVENTON, MÜNCHEN

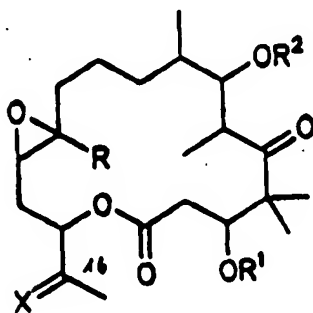
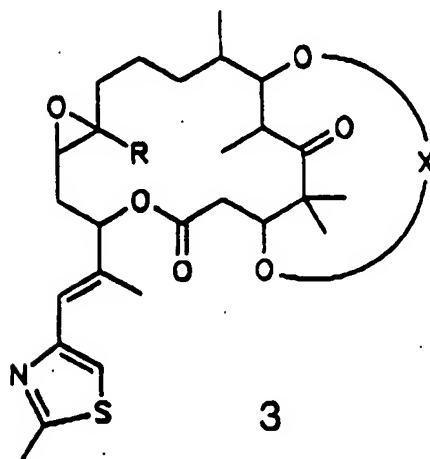
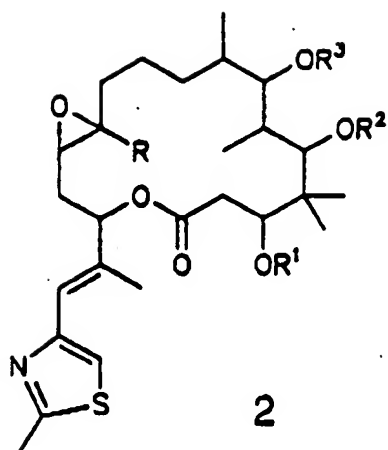
25. September 1996/he

Unser Zeichen: 8299-GBF

Epothilonderivate, Herstellung und Mittel

Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein Epothilonderivate und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung die Herstellung der Epothilonderivate der nachfolgend dargestellten allgemeinen Formeln 1 bis 7 sowie deren Verwendung zur Herstellung von therapeutischen Mitteln und Mitteln für den Pflanzenschutz.





In den vorstehenden Formeln 1 bis Formel 7 bedeuten:

R = H, C₁₋₄-Alkyl;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ = H, C₁₋₆-Alkyl,

C₁₋₆-Acyl-Benzoyl,

C₁₋₄-Trialkylsilyl,

Benzyl,

Phenyl,

C₁₋₆-Alkoxy-,

C₆-Alkyl-, Hydroxy- und Halogen-
substituiertes Benzyl bzw. Phenyl;

wobei auch zwei der Reste R¹ bis R⁵ zu der Gruppierung -(CH₂)_n- mit n = 1 bis 6 zusammentreten können und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um gradkettige oder verzweigte Reste handelt.

In der Formel 1 sind X und Y entweder gleich oder verschieden und stehen jeweils für Halogen, OH, O-(C₁₋₆)-Acyl, O-(C₁₋₆)-Alkyl, O-Benzoyl.

In der Formel 3 steht X allgemein für -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -CR¹R²-, wobei R¹ und R² die Bedeutung haben wie oben angegeben, und -SiR₂-, wobei R die Bedeutung hat wie oben angegeben.

In der Formel 4 bedeutet X Sauerstoff, NOR³, N-NR⁴R⁵, und N-NHCONR⁴R⁵, wobei die Reste R³ bis R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben.

In der Formel 5 bedeutet X Wasserstoff, C₁₋₁₈-Alkyl, C₁₋₁₈-Acyl, Benzyl, Benzoyl und Cinnamoyl.

Für Epothilon A und B sei verwiesen auf DE-A-41 38 042.

Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel 1 sind ausgehend von Epothilon A und B sowie von deren 3-O- und/oder 7-O-geschützten Derivaten durch Öffnung des 12,13-Epoxids zugänglich. Werden dazu

Durch Reduktion der C-16-Ketogruppe, z.B. mit einem Aluminium- oder Borhydrid, sind die 16-Hydroxyderivate gemäß den allgemeinen Formel 5 erhältlich. Diese können, wenn 3-OH und 7-OH mit entsprechenden Schutzgruppen versehen sind, selektiv acyliert oder alkyliert werden. Die Freisetzung der 3-OH- und 7-OH-Gruppen erfolgt z.B. bei O-Formyl durch NH_3/MeOH , bei O-p-Methoxybenzyl durch DDQ.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 6 werden aus Derivaten von Epothilon A und B erhalten, bei denen die 7-OH-Gruppe durch Acyl- oder Ethergruppen geschützt ist, in dem die 3-OH-Gruppe z.B. formyliert, mesyliert oder tosyliert und anschließend durch Behandlung mit einer Base z.B. DBU eliminiert wird. Die 7-OH-Gruppe kann wie oben beschrieben freigesetzt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel 7 werden aus Epothilon A und B oder deren 3-OH- und 7-OH-geschützten Derivaten durch basische Hydrolyse erhalten, z.B. mit NaOH in MeOH oder MeOH/Wasser. Vorzugsweise werden Verbindungen der allgemeinen Formel 7 aus Epothilon A oder B oder deren 3-OH- oder 7-OH-geschützten Derivaten durch enzymatische Hydrolyse erhalten, insbesondere mit Esterasen oder Lipasen. Die Carboxylgruppe kann mit Diazoalkanen nach Schutz der 19-OH-Gruppe durch Alkylierung in Ester umgewandelt werden.

Ferner können Verbindungen der Formel 7 durch Lactonisierung nach den Methoden von Yamaguchi (Trichlorbenzoylchlorid/DMAP), Corey (Aldrithiol/Triphenylphosphin) oder Kellogg (omega-Bromsäure/Caesiumcarbonat) in Verbindung der Formel 2 umgewandelt werden. Einschlägige Arbeitsmethoden finden sich bei

Inanaga et al. in Bull. Chem. Soc. Japan, 52 (1979) 1989;
Corey & Nicolaou in J. Am. Chem. Soc., 96 (1974) 5614; und
Kruizinga & Kellogg in J. Am. Chem. Soc., 103 (1981) 5183.

Ausbeute: 4 mg (19 %) Isomer I
4 mg (19 %) Isomer II

Isomer I

R_f (Dichlormethan/Aceton, 85 : 15): 0.46

IR (Film): ν = 3440 (m, b, Sch), 2946 (s, Sch), 1734 (vs), 1686 (m), 1456 (m), 1375 (w), 1256 (s, Sch), 1190 (w, b, Sch), 1071 (m, Sch), 884 (w), 735 (w) cm^{-1} .

MS (20/70 eV): m/e (%) = 493 (43 [M-H₂O]⁺), 394 (47), 306 (32), 206 (30), 181 (40), 166 (72), 139 (100), 113 (19), 71 (19), 57 (24), 43 (24).

Hochauflösung: C₂₆H₃₉O₆NS ber.: 493.2498 für [M-H₂O]⁺
gef.: 493.2478

Isomer II

R_f (Dichlormethan/Aceton, 85 : 15): 0.22

IR (Film): ν = 3484 (s, b, Sch), 2942 (vs, Sch), 1727 (vs), 1570 (w), 1456 (m), 1380 (m), 1265 (s), 1190 (w), 1069 (m), 975 (w), cm^{-1} .

MS (20/70 eV): m/e (%) = 493 (21 [M-H₂O]⁺), 394 (12), 306 (46), 206 (37), 181 (63), 166 (99), 139 (100), 113 (21), 71 (23), 57 (33), 43 (28).

Hochauflösung: C₂₆H₃₉O₆NS ber.: 493.2498 für [M-H₂O]⁺
gef.: 493.2475

mmol) 98 %-iger Ameisensäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Eis/Natriumchlorid abgekühlt. Nach Erreichen von -15°C werden dem Reaktionsgemisch $40\ \mu\text{l}$ ($0.423\ \text{mmol}$) Essigsäureanhydrid zugegeben und 70 Minuten bei -15°C gerührt. Nachdem ein Dünnschichtchromatogramm keinen vollständigen Umsatz anzeigt, werden dem Reaktionsgemisch weitere $6\ \text{mg}$ ($0.047\ \text{mmol}$) Dimethylaminopyridin, $7\ \mu\text{l}$ ($0.047\ \text{mmol}$) Triethylamin, $2\ \mu\text{l}$ 98 %-ige Ameisensäure ($0.047\ \text{mmol}$) und $4\ \mu\text{l}$ ($0.047\ \text{mmol}$) Essigsäureanhydrid zugesetzt und 60 Minuten gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt, mit $1\ \text{M}$ Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wäßrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton, 90 : 10). Ausbeute: $5\ \text{mg}$ (18 %)

R_f (Dichlormethan/Aceton. 90 : 10): 0.67

IR (Film): ν_{max} = 3497 (w, b, Sch), 2940 (s, b, Sch), 1725 (vs), 1468 (m, b, Sch), 1379 (m), 1265 (s), 1253 (s), 1175 (vs), 972 (m, b, Sch), 737 (s) cm^{-1}

MS (20/70 eV): m/e (%) = 613 (9 [M^+]), 567 (43), 472 (63), 382 (23), 352 (21), 164 (100), 151 (33), 96 (31), 69 (17), 44 (26).

Hochauflösung: $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_9\text{NSCl}$ ber.: 613.2112 für [M^+]
gef.: 613.2131

R_f (Dichlormethan/Aceton, 75 : 25): 0.27

MS (20/70 eV): m/e (z) = 495 (6 [M⁺]), 477 (8), 452 (12), 394 (9), 364 (16), 306 (49), 194 (19), 178 (35), 164 (100), 140 (40), 83 (21), 55 (27).

Hochauflösung: $C_{26}H_{41}O_6NS$ ber.: 495.2655 für (M^+)
gef.: 495.2623

Verbindung 3a-d (a-d sind Stereoisomere)

100 mg (0.203 mmol) Epothilon werden in 3 ml Pyridin gelöst, mit 50 μ l (0.686 mmol) Thionylchlorid versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 1 M Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wäßrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rohproduktes und Trennung der vier Stereoisomeren 3a-d erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Toluol/Methanol, 90 : 10).

MS (20/70 eV): m/e (%) = 539 (27 [M⁺]), 475 (17), 322 (41), 306 (67), 222 (16), 206 (17), 194 (19), 178 (32), 164 (100), 151 (33), 129 (18), 113 (15), 96 (39), 81 (23), 64 (58), 57 (42), 41 (19).

Hochauflösung: C₂₆H₃₇O₇NS₂ ber.: 539.2011 für [M⁺]
gef.: 539.1998

Verbindung 3c

Ausbeute: 4 mg (4 %)

R_f (Toluol/Methanol, 90 : 10): 0.38

MS (20/70 eV): m/e (%) = 539 (51 [M⁺]), 322 (22), 306 (53), 222 (36), 178 (31), 164 (100), 151 (41), 96 (25), 81 (20), 69 (26), 55 (25), 41 (25).

Hochauflösung: C₂₆H₃₇O₇NS₂ ber.: 539.2011 für [M⁺]
gef.: 539.2001

Verbindung 3d

Ausbeute: 1 mg (1 %)

R_f (Toluol/Methanol, 90 : 10): 0.33

MS (20/70 eV): m/e (%) = 539 (69 [M⁺]), 322 (35), 306 (51), 222 (41), 178 (31), 164 (100), 151 (46), 96 (31), 81 (26), 69 (34), 55 (33), 41 (35)

Hochauflösung: C₂₆H₃₇O₇NS₂ ber.: 539.2011 für [M⁺]
gef.: 539.1997

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 1 M Natriumdi-hydrogenphosphat-Puffer pH 4.5 versetzt und die wäßrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Nach Beseitigung des Lösungsmittel wird das resultierende Rohprodukt in 1 ml Methanol gelöst, mit 200 µl einer ammoniakalischen Methanollösung (2 mmol NH₃/ml Methanol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 4 mg (22 %)

R_f (Dichlormethan/Aceton, 85 : 15): 0.46

IR (Film): ny = 3445 (w, br, Sch), 2950 (vs, br, Sch),
1717 (vs, Sch), 1644 (w), 1466 (m, Sch),
1370 (m, Sch), 1267 (s, br, Sch), 1179 (s,
Sch), 984 (s, Sch), 860 (w), 733 (m) cm⁻¹

UV (Methanol): lambda_{max} (lg epsilon) = 210 (4.16) nm.

MS (20/70 eV): m/e (%) = 475 (28 [M⁺]), 380 (21), 322 (37), 318
(40), 304 (66), 178 (31), 166 (100), 151
(29), 140 (19), 96 (38), 81 (20), 57 (26).

Hochauflösung: C₂₆H₃₇O₅NS ber.: 475.2392 für [M⁺]
gef. 475.2384

Beispiel 9:

Verbindung 6b

50 mg (0.091 mmol) 3,7-Di-O-formyl-epothilon A (werden in 1 ml Dichlorethan gelöst, mit 2 ml (0.013 mol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) versetzt und 12 Stunden bei 90 °C gerührt.

Beispiel 10:
Verbindung 6c

5 mg (0.009 mmol) 3,7-Di-O-acetyl-epothilon werden in 1 ml Methanol gelöst, mit 150 μ l einer ammoniakalischen Methanollösung (2 mmol NH_3 /ml Methanol) versetzt und über Nacht bei 50 °C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Toluol/Methanol, 90 : 10).

Ausbeute: 3 mg (67 %)

R_f (Dichlormethan/Aceton, 90 : 10): 0.55

IR (Film): ν = 2934 (s, b, Sch), 1719 (vs, b, Sch), 1641 (m), 1460 (m, Sch), 1372 (s, Sch), 1237 (vs, b, Sch), 1179 (s, Sch), 1020 (s), 963 (s, Sch), 737 (vs) cm^{-1} .

UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 210 (4.33) nm.

MS (20/70 eV): m/e (%) = 517 (57 [M^+]), 422 (58), 318 (31), 194 (20), 181 (34), 166 (100), 151 (31), 96 (96), 81 (32), 69 (27), 55 (29), 43 (69).

Hochauflösung: $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{NS}$ ber.: 517.2498 für [M^+]
gef.: 517 2492

Beispiel 11:
Verbindung 7a

20 mg (0.041 mmol) Epothilon werden in 0.5 ml Methanol gelöst, mit 0.5 ml 1 N Natronlauge versetzt und 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 1 M Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wäßrige Phase viermal mit Ethylacetat

IR (Film): ν = 3441 (m, b, Sch), 2946 (s, Sch), 1732 (vs), 1600 (w), 1451 (m), 1375 (m), 1246 (s, b, Sch), 1013 (m, b, Sch) cm^{-1}

UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 211 (3.75), 247 (3.59) nm.

MS (20/70 eV): m/e (t) = 567 (1 [M^+]), 465 (4), 422 (7), 388 (5), 194 (5), 182 (7), 168 (65), 164 (17), 140 (100), 97 (10), 71 (22), 43 (27).

Hochauflösung: $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{O}_8\text{NS}$ ber.: 567.2866 für [M^+]
gef.: 567.2849

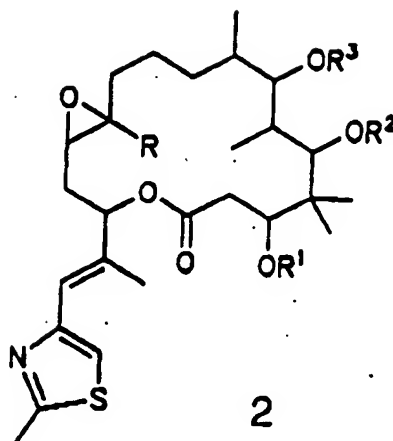
Beispiel 13:

50 mg Epothilon A werden in 20 μl Dimethylsulfoxid angelöst und mit 30 ml Phosphatpuffer (pH 7,1, 30 mM) verdünnt. Nach Zugabe von 5 mg Schweineleberesterase (Fa. Boehringer Mannheim) wird 2 Tage bei 30 °C gerührt. Man säuert mit 2 N HCl auf pH 5 an und extrahiert die Epothilonsäure 7 mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft. Ausbeute 48 mg (96 %).

Beispiel 14:

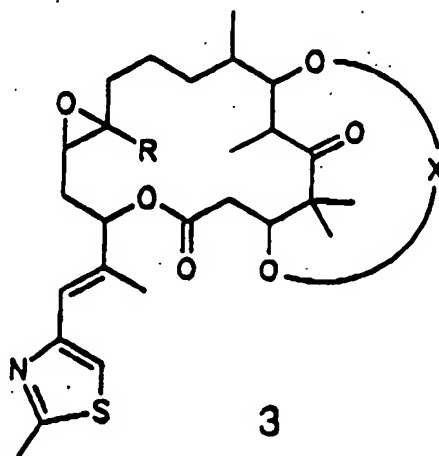
48 mg Epothilonsäure 7 werden in 6 ml THF abs. gelöst und unter Rühren mit 40 μl Triethylamin und 16 μl 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid versetzt. Nach 15 min wird vom Niederschlag abfiltriert und innerhalb von 15 min unter schnellem Rühren in eine siedende Lösung von 20 mg 4-Dimethylaminopyridin in 200 ml Toluol abs. getropft. Nach weiteren 10 min wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat/Citratpuffer (pH 4) verteilt. Der Eindampfrückstand der organischen Phase ergibt nach präparativer HPLC Trennung 15 mg Epothilon A.

2. Epothilonderivat der Formel 2

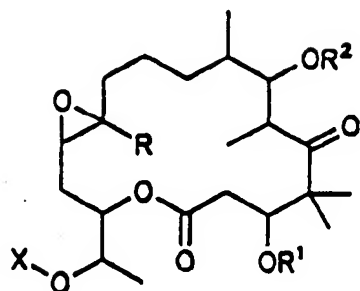


wobei R = H, C₁₋₄-Alkyl; R¹, R², R³ = H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Acyl, Benzoyl, C₁₋₄-Trialkylsilyl, Benzyl, Phenyl, C₁₋₆-Alkoxy-, C₆-Alkyl-, Hydroxy- und halogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl; und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um gradkettige oder verzweigte Reste handelt.

3. Epothilonderivat der Formel 3



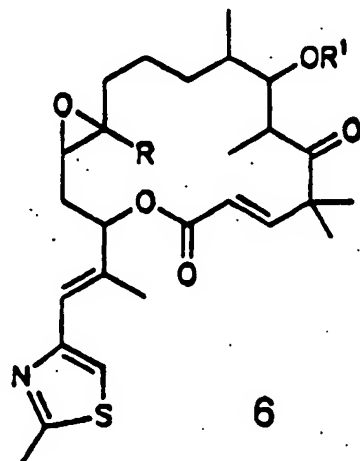
5. Epothilonderivat der Formel 5



5

wobei R = H, C₁₋₄-Alkyl; R¹, R² = H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Acyl, Benzoyl, C₁₋₄-Trialkylsilyl, Benzyl, Phenyl, C₁₋₆-Alkoxy-, C₆-Alkyl-, Hydroxy- und halogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl; und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um gradkettige oder verzweigte Reste handelt, und X Wasserstoff, C₁₋₁₈-Alkyl, C₁₋₁₈-Acyl, Benzyl, Benzoyl und Cinnamoyl bedeutet.

6. Epothilonderivat der Formel 6



6

wobei R = H, C₁₋₄-Alkyl und R¹ = H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Acyl, Benzoyl, C₁₋₄-Trialkylsilyl, Benzyl, Phenyl, C₁₋₆-Alkoxy-, C₆-Alkyl-, Hydroxy- und halogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl

Epothilonderivat der Formel 7 gemäß Anspruch 7 oder als Produkt des Verfahrens gemäß Anspruch 8

- (a) nach der Yamaguchi-Methode oder
- (b) nach der Corey-Methode oder
- (c) nach der Kellogg-Methode

in das Epothilonderivat der Formel 2 umwandelt und dieses Umwandlungsprodukt isoliert.

10. Mittel für den Pflanzenschutz in der Landwirtschaft und Forstwirtschaft und/oder im Gartenbau, bestehend aus einem oder mehreren der Verbindungen gemäß einem der vorangehenden Ansprüche oder einer oder mehreren dieser Verbindungen neben einem oder mehreren üblichen Träger(n) und/oder Verdünnungsmittel(n).

11. Therapeutisches Mittel, insbesondere zum Einsatz als Cytostatikum, bestehend aus einer oder mehrerer der Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 oder einer oder mehrerer der Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 neben einem oder mehreren üblichen Träger(n) und/oder Verdünnungsmittel(n).

BB

50.degree. and the reaction mixt. was adjusted to pH 7 with 1 M phosphate buffer to give 2 isomers, each in 19% yield.

L4 ANSWER 14 OF 15 CAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS
 ACCESSION NUMBER: 1997:443365 CAPLUS
 DOCUMENT NUMBER: 127:81289
 TITLE: Preparation of epothilone derivatives as agrochemicals and pharmaceuticals
 INVENTOR(S): Hofle, Gerhard; Kiffe, Michael
 PATENT ASSIGNEE(S): Gesellschaft Fur Biotechnologische Forschung Mbh (Gbf), Germany; Hofle, Gerhard; Kiffe, Michael
 SOURCE: PCT Int. Appl., 38 pp.
 CODEN: PIXXD2
 DOCUMENT TYPE: Patent
 LANGUAGE: German
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 2
 PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
WO 9719086	A1	19970529	WO 96-EP5080	19961118
W: JP, US				
RW: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE				
DE 19542986	A1	19970522	DE 95-19542986	19951117
DE 19639456	A1	19980326	DE 96-19639456	19960925
EP 873341	A1	19981028	EP 96-939097	19961118
R: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE, MC, PT, IE, FI				
PRIORITY APPLN. INFO.:			DE 95-19542986	19951117
			DE 96-19639456	19960925
			WO 96-EP5080	19961118

OTHER SOURCE(S): MARPAT 127:81289
 AB The title compds., e.g., I [R = H, C1-4 alkyl; R1, R2 = H, C1-6 alkyl, C1-6 acyl, benzoyl, C1-4 trialkylsilyl, benzyl, Ph, C1-6 alkoxy; C6 alkyl-, hydroxy-, and halo-substituted benzyl or phenyl; X, Y = H, halo, pseudohalo, OH, acyloxy, alkoxy, benzoyloxy; or YZ = O, bond; however, I may not be epothilone A or B], useful as agrochems. and pharmaceuticals (no data), are prepd. Thus, epothilone A in acetone contg. trifluoroacetic acid was heated overnight at 50.degree. and the reaction mixt. was adjusted to pH 7 with 1 M phosphate buffer to give 2 isomers, each in 19% yield.

L4 ANSWER 15 OF 15 CAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS
 ACCESSION NUMBER: 1994:52841 CAPLUS
 DOCUMENT NUMBER: 120:52841
 TITLE: Epothilone derivatives
 INVENTOR(S): Hoefle, Gerhard; Bedorf, Norbert; Gerth, Klaus; Reichenbach, Hans
 PATENT ASSIGNEE(S): Gesellschaft fuer Biotechnologische Forschung mbH (GBF), Germany
 SOURCE: Ger. Offen., 10 pp.
 CODEN: GWXXBX
 DOCUMENT TYPE: Patent
 LANGUAGE: German
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1
 PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
DE 4138042	A1	19930527	DE 91-4138042	19911119
DE 4138042	C2	19931014		
WO 9310121	A1	19930527	WO 92-EP2656	19921119
W: AU, CA, FI, HU, JP, KR, NO, US				
RW: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, SE				
AU 9229437	A1	19930615	AU 92-29437	19921119
PRIORITY APPLN. INFO.:			DE 91-4138042	19911119
			WO 92-EP2656	19921119

OTHER SOURCE(S): MARPAT 120:52841

AB Fungicidal antibiotic epothilones I (R1 = H, alkyl, acyl, Li, etc.; R2 = H, Me) and a fermentative process for their prepn. are claimed. The process for their prepn. comprises the fermn. of *Sorangium cellulosum* in the presence of a resin. During the fermn. epothilone A (R1 = R2 = H) and epothilone B (R1 = H, R2 = Me) are bound to the resin. Agrochem. fungicides contg. epothilone A and epothilone B

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.